Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Gürber.

Ueber die Wirkung des Hexetons auf das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen

Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Bosshardt
approb. Arzt aus Zürich.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1926.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 16. Dezember 1925.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Gürber.

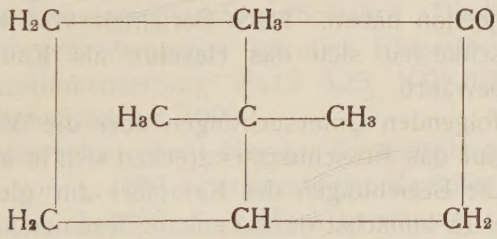
BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Meiner lieben Mutter gewidmet!

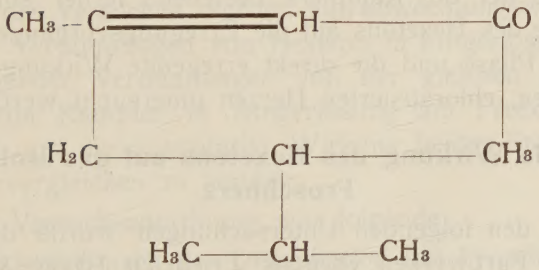
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554609_0046

Ein von der Firma Bayer & Co. synthetisch hergestelltes, dem Kampfer isomeres Präparat, das 3-Methyl—5-isopropyl-Δ 2·3— Cyclohexenon hat nach Untersuchungen von Gottlieb (1894) typische Kampferwirkungen. Diese künstlich gewonnene Verbindung enthält die Gruppe Isopropyl ($CH_3—CH—CH_3$) nicht wie beim Kampfer als Kohlenstoffbrücke, sondern gleichsam umgeklappt am 5. Kohlenstoff des Kohlenstoffringes. Ferner ist unter Wasserstoffaustritt eine Doppelbindung eingetreten und die Methylgruppe hängt an einem andern Kohlenstoff als beim Kampfer.



Kampfer



3-Methyl-5isopropyl-Δ-2·3-Cyclohexenon = Hexeton.

Infolge der geringen Löslichkeit des Kampfers in

Wasser und in Anbetracht der großen Bedeutung, die der Kampfer in der ärztlichen Praxis als Erregungsmittel bei drohender Herz- und Atemschwäche gewonnen hat, wurde in den letzten Jahren dem isomeren Kampfer 3 Methyl-5 isopropyl Δ 2·3 Cyclohexenon, kurz Hexeton genannt, ein erhöhtes Interesse entgegengebracht. Während der Japankampfer in wässerigen Lösungen mit Hilfe von Natriumsalicylat nur in kleinen Mengen in Lösung gebracht werden kann, zeigt sich beim Hexeton eine starke Löslichkeit in derselben Lösung und es lassen sich bis zu zehn Gramm in hundert Kubikzentimeter zwanzig prozentigem Natriumsalicylat dieses Stoffes auflösen.

Nach Mitteilungen von Gottlieb und Schulemann stellt dieser isomere in wässeriger Natriumsalicylatlösung leicht lösliche Kampfer Hexeton eine haltbare Flüssigkeit dar und soll bei seiner ausgesprochenen Kampferwirkung auf Atmung und Herz den Vorzug völliger Reizlosigkeit bei subcutaner Injection haben. Nach Berichten von Krehl und Franz, Leschke hat sich das Hexeton als Kampferersatz sehr gut bewährt.

Die folgenden Untersuchungen über die Wirkung des Hexetons auf das Froschherz erstrecken sich in allen Fällen auch auf die Beziehungen des Kampfers am gleichen Organ, wobei es zunächst darauf ankam, festzustellen, welche quantitativen Beziehungen zwischen der Wirkung des Hexetons und der des Kampfers bestehen; ferner sollten die Einflüsse des Hexetons auf die Erregungsvorgänge, die refraktäre Phase und die direkt erregende Wirkung am geschädigten, chloralisierten Herzen untersucht werden.

I. Die Wirkung des Hexetons auf das isolierte Froschherz.

Zu den folgenden Untersuchungen wurde das reine, von den Farbwerken vormals Friedrich Bayer & Co. in Leverkusen hergestellte Originalpräparat Hexeton (Aerztemuster 25 gr Flasche) verwendet.

Hexeton ist eine leicht gelbliche, klare, leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Geruch und bitterem Geschmack. Nach Schmidt entspricht die gesättigte Lösung des Kampfers in Wasser einer Konzentration 1:1200. Unter der Voraussetzung, daß die Löslichkeitsverhältnisse des Kampfers in Ringerlösung die gleichen sind, habe ich die konzentrierte Kampfer-Ringerlösung 1:1200 angenommen. Um einerseits mit Sicherheit eine vollkommene Lösung von Hexeton in Ringer zu haben, andererseits den Vergleich mit gesättigter Kampfer-Ringerlösung 1:1200 zu erleichtern, wurde die Hexetonstammlösung auf 1:1200 Ringer eingestellt. Zu diesem Zwecke nahm ich vermittels einer 1 ccm Pipette mit Hundertstel Einteilung 0,1 ccm Hexeton, brachte diese Menge in einen Maßzylinder und füllte mit Ringer für Kaltblüter auf 120 ccm auf. Sodann wurde durch kräftiges Schütteln sämtliches Hexeton in Lösung gebracht, was relativ leicht geschah und die Stammlösung in dichtverschlossener Flasche aufbewahrt. Die hierzu und zu allen übrigen Versuchen benutzte Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 6,25, KCl 0,25, $CaCl_2$ 0,25 Leitungswasser ad 1000.

Es entsprechen somit Hexeton-Ringerlösungen in Verdünnungen von 1:1200 einer gesättigten Kampfer R.-lösung
1:2400 „ 2fach verdünnten „
usw.

Zu den Versuchen wurden nun abwechlungsweise angegebene Verdünnungen von Hexeton in Ringerlösung und entsprechender Verdünnungen von der gleichen Konzentration von Kampfer in Ringerlösung am Froschherzen verwandt, um die quantitative Wirkung beider Stoffe miteinander vergleichen zu können.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Das sofort nach der Dekapitation des Frosches nach Straub isolierte und auf die Kanüle gebundene Froschherz, wurde in einer feuchten Kammer derart angebracht,

daß das freie Ende der Kanüle durch den für den oberen Abschluß dienenden Kork hindurchragte, während an der Herzspitze mittels einer Herzklammer die Uebertragung auf einen Schreibhebel stattfand, der mit vierfacher Vergrößerung auf die stets mit der gleichen Geschwindigkeit rotierende Trommel des Balsac'schen Kymographion die Herzbewegungen aufzeichnete. Vor der Vergiftung wurde das Herz fünfzehn Minuten lang beobachtet, wobei namentlich auf die Frequenz, regelmäßige Schlagfolge und Steighöhe der einzelnen Kontraktionen geachtet wurde. Nach genügend langer Einwirkung der Hexetonlösung beziehungsweise Kampfer-Ringerlösung wurde die Giftlösung wieder durch Ringerlösung ersetzt, wobei durch mehrmaligen Wechsel der Flüssigkeit mit der Ringerlösung gespült wurde, um das Gift praktisch restlos aus dem Herzen zu entfernen. Bei denjenigen Konzentrationen von Hexeton- bezw. Kampfer-Ringerlösungen, welche einen diastolischen Stillstand herbeiführten, wurde die Zeit vom Einbringen der Giftlösung bis zum erfolgten Stillstand des Herzens als Maß für die quantitative Wirkung des Giftes angesehen.

Die nun folgenden Versuche von Hexeton- bezw. Kampfer-Ringerlösungen sind in ihren Ergebnissen in den Tabellen I und II dargestellt.

Tabelle 1. Versuche mit Hexeton.

Hexeton	Einwirkung auf		Herz-stillstand	Erholung
	Pulszahl	Hubhöhe		
1 : 100000	27—27—25 [1])	13—13—10	—	1 Min.
1 : 50000	32—32—31	13—12—12	—	1
1 : 38400	25—20—20	13—12—11	—	1
1 : 19200	28—20—18	13 11— 9	—	2
1 : 9600	38—20—16	11— 7— 6	—	5
1 : 4800	39—18—10	13— 8— 6	—	10
1 : 3000	34—16— 7	13— 5— 5	—	15
1 : 2400	31—13— 0	13— 3— 0	3 Min.	25
1 : 2000	24—13— 0	17— 5— 0	1 „	35
1 : 1200	34— 0— 0	10— 3— 0	25 Sek.	1 Stunde

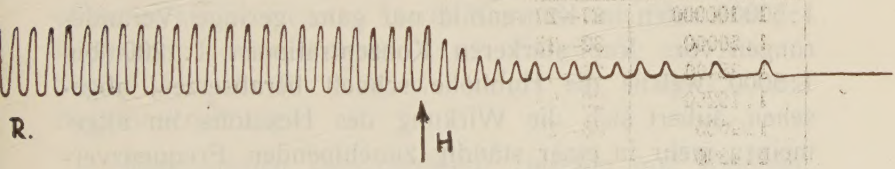
Tabelle 2.

Versuche mit Kampfer.

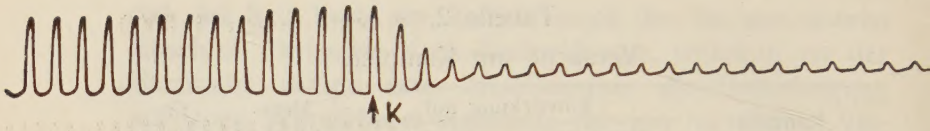
Kampfer	Einwirkung auf		Herz-stillstand	Er-holung
	Pulszahl	Hubhöhe		
1 : 100000	26—26—25 [1])	13—13—13	—	1 Min.
1 : 50000	25—25—24	13—13— 8	—	1
1 : 38400	27—27—27	15—15—10	—	1
1 : 19200	25—24—23	14—12—11	—	1
1 : 9600	25—23—23	14—12—10	—	2
1 : 4800	35—30—29	13—10— 8	—	5
1 : 2400	38—26—24	12— 6— 6	—	6
1 : 2000	34—23—18	13— 5— 5	—	10
1 : 1500	39—10— 0	12— 2— 0	10 Min.	15
1 : 1200	24—23— 0	12— 2— 0	3 Min.	20

[1]) Die drei Zahlen der Kolumne „Pulszahl" geben die Pulsfrequenz vor, während und nach dem Versuch; diejenigen unter „Hubhöhe", die Höhe der Systolen am Kymographion.

Wenn wir die beiden Versuchstabellen 1 u. 2 vergleichen, so sehen wir, das das Hexeton einer schädigenden Konzentration auf das isolierte Froschherz viel wirksamer ist als der Kampfer. So vermag z. B. eine Hexetonlösung in der Konzentration 1:2400 das Herz in etwa 3 Minuten zum Stillstand zu bringen, während die gleiche Konzentration von Kampfer in Ringer (= ½ gesättigte Lösung) dies nicht vermag. Erst eine gesättigte Kampferlösung (1 : 1200) vermag das Herz in ungefähr drei Minuten zum Stillstand zu bringen. (Siehe Kurve 1 u. 2).



Kurve 1. Hexeton Konzentr. 1:1200. Herzstillstand in 25 Sekunden.



Kurve 2. Kampfer gesättigte Lösung Konz. 1:1200 Herzstillstand in 3 Minuten.

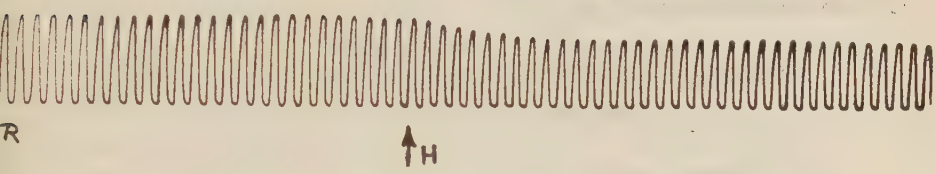
Daraus ergibt sich in Bezug auf die Giftwirkung auf das Froschherz eine doppelt so starke Wirkung des Hexetons gegenüber der des Kampfers. Während das Froschherz nach der Einwirkung einer gesättigten Kampfer-Ringerlösung sich nach Herzstillstand durch sofortiges Ausspülen mit Ringerlösung verhältnismäßig schnell erholt und nach Frequenz und Hubhöhe die alten Verhältnisse sich wieder einstellen, findet bei der Einwirkung einer Hexetonlösung 1:1200, wobei der Herzstillstand fast momentan eintritt, nur eine sehr langsame und unvollständige Erholung statt.

In keinem Falle wurden Frequenz und Hubhöhe wie vor den Versuchen wieder erreicht. Es zeigt sich ferner, daß die bis zur Erholung verstrichene Zeit im umgekehrten Verhältnis zur Giftlösung stand.

Gaben von Hexeton in mittleren Konzentrationen (1:10000 bis 1:5000) vermag das Froschherz zu ertragen, ohne innerhalb einer halben Stunde zum Stillstand zu kommen. Geringere Konzentrationen über 1:10000 äußern sich nur in einer mäßigen Abnahme der Hubhöhe und Frequenz. Noch niedrigere Konzentrationen 1:20000 bis 1:50000 rufen im Kurvenbild nur ganz geringe Veränderungen vor. Von stärkeren Konzentrationen 1:1200 bis 1:5000, welche die Hubhöhe schnell herabsetzen, abgesehen, äußert sich die Wirkung des Hexetons im allgemeinen mehr in einer ständig zunehmenden Frequenzverminderung als in einer Verminderung der Hubhöhe, welche nur im Anfang der Einwirkung des Giftes etwas abnehmen, dann aber auf derselben Höhe sich halten.

Die Kurven 3 und 4 veranschaulichen die Wirkung

des Hexetons und Kampfers in Konzentrationen 1:9600 bzw. 1:4800.



Kurve 3. Hexeton Konzentr. 1:9600.

Kurve 4. Kampfer Konzentration 1:4800.

Beim Kampfer sind die Verhältnisse über die Wirkung desselben auf das isolierte Froschherz ungefähr dieselben wie beim Hexeton, nur, daß der Kampfer in den entsprechenden Konzentrationen von Hexetonlösung eine viel geringere Wirkung ausübt. Die Frequenz wird bei stärkeren Konzentrationen viel weniger, aber immer verlangsamend beeinflußt. Die Hubhöhe nimmt regelmäßig mit der Einwirkung des Kampfers ab und hält sich ziemlich lange auf derselben Höhe. Die Entgiftung des Herzens durch Ausspülen mit Ringerlösung läßt sich viel leichter erreichen als bei Hexeton. Durch Kampfer zum Stillstand gekommene Herzen können durch Entgiftung mit Ringerlösung viel schneller sich erholen, als bei entsprechender Hexetonvergiftung.

Nach meinen Versuchen mit Hexeton und Kampfer sind folgende zusammenfassende Vergleiche zu ziehen:

1. Kampfer und Hexeton erzeugen am Froschherzen eine durchweg lähmende Wirkung.

2. Von einer die Herztätigkeit fördernden Wirkung ist nie etwas zu beobachten.

3. In der schädigenden Wirkung ist das Hexeton etwa doppelt so wirksam wie der Kampfer.

4. Die schädigende Wirkung von Hexeton und Kampfer äußert sich sowohl in Abnahme der Pulsfrequenz wie in der Abnahme der Hubhöhe. Der Kampfer wirkt aber auffälliger auf die Hubhöhe, das Hexeton dagegen mehr auf die Schlagfrequenz.

Untersuchungen über die Wirkung des Hexetons auf das funktionell geschädigte Herz.

Da am normalen Froschherzen, eine den klinischen Beobachtungen entsprechende Wirkung des Hexetons sich nicht nachweisen ließ, lag der Gedanke nahe, das Hexeton an Froschherzen anzuwenden, die durch Gifte mehr oder weniger geschädigt waren, umsomehr als auch vom Kampfer bekannt ist, daß er am normal arbeitenden Herzen keine Steigerung der Herztätigkeit erzeugen kann, wohl aber in der Lage ist, diese Steigerung zu bewirken, wenn das Herz, besonders der reizgebende Apparat, nicht optimal arbeitet.

Schmiedeberg ist es gelungen, Lähmungsstillstände des Froschherzens durch Kampfer aufzuheben. Maki hat diesbezügliche Versuche am isolierten Froschherzen angestellt, wobei es ihm gelang, eine durch Zuführung von Kupfersalz geschädigte Herztätigkeit durch Kampfer günstig zu beeinflussen. Eingehende Untersuchungen über die Gegenwirkung des Kampfers einem lähmenden Herzgift (Chloralhydrat) gegenüber stellte Böhme an. Ferner konnte Leyden und von den Felden durch Kampfer am chloralvergifteten Herzen gute Resultate erzielen.

Von Wichtigkeit ist es nun, wie das kampferähnliche Präparat Hexeton auf das durch Chloral vergiftete Froschherz wirkt. Um dies festzustellen und als Ausgangspunkt zu meinen Versuchen am Froschherzen dienten mir die Versuchsanordnungen und deren Resultate von Böhme,

wobei an Stelle der bei seinen Versuchen angewandten gesättigten Kampferlösung eine Hexetonlösung 1 : 2400, später auch andere Konzentrationen von Hexeton in Ringer zur Anwendung kamen.

Versuche am choralisierten Herzen in situ.

Zunächst wurde die Wirkung des Hexetons am chloralisierten Herzen in situ in folgender Weise geprüft: Kräftige Frösche (Rana temporaria) von etwa 35—45 gr wurden durch Injektion von 0,03 bis 0,04 Chloralhydrat in 10 %iger Lösung in dem Brustlymphsack narkotisiert. Eine halbe Stunde bis eine Stunde nach der Injektion waren die Tiere meistens soweit narkotisiert, daß sie Rückenlage ertrugen. In diesem Zustande wurde ein klein. Herzfenster gesetzt, der Herzbeutel soweit wie möglich abpräpariert und die Herztätigneit eine Zeit lang beobachtet. Zwischen den einzelnen Beobachtungszeiten wurde das Herz durch Ueberdecken des Herzfensters mit einem mit Ringer angefeuchteten Filtrierpapier vor dem Austrocknen geschützt. Die angewandte Dosis Chloralhydrat erzielte stets eine längere Zeit anhaltende starke Herabsetzung der Schlagfrequenz, ohne daß das Herz zum Stillstand kam. Eine halbe Stunde nach der Injektion war meistens die Frequenz von ca. 35 auf 5—8 Schläge pro Minute gesunken und hielt sich in dieser Höhe etwa drei Stunden. Bei Anwendung größerer Gaben tritt nach starker Senkung der Schlagfrequenz plötzlicher diastolischer Stillstand ein. Gaben unter 0,02 gr Chloralhydrat vermögen innerhalb drei Stunden nur eine unwesentliche Verlangsamung der Herztätigkeit herbeizuführen. Ergab sich nun aus der Beobachtung, daß das geeignete Stadium der Chloralwirkung eingetreten war, so wurde die Herztätigkeit bezüglich der Frequenz eine halbe Stunde lang gezählt und dann, sofern sich eine regelmäßige anhaltende, konstant verlangsamte Herztätigkeit ergeben hatte, das Hexeton mittels einer Pipette in einer Konzentration von 1 : 2400 eine Minute lang tropfenweise auf das Herz aufgebracht. Dabei wurde dar-

auf geachtet, daß die Hexetonlösung die tiefer gelegenen Teile, insbesondere den Vorhof und Sinus bespülten.

Es wurden im ganzen zwölf Versuche dieser Art angestellt. Da das Ergebnis dieser Versuche übereinstimmend war, will ich anschließend hier nur meine Versuchsprotokolle angeben.

Versuch 1. Ran. temp. 42 gr 5 h 10 p. m. 0,4 ccm 10% Chloralhydratlösung (= 0,04 gr)

Zeit	Frequenz pro Min.	Bemerkungen
5.45	—	gefenstert
5.50	12	regelmäßig
5.55	10	„
5.58	9	„
6.05	9	„
6.20	9	„
6.21	—	Hexeton 1 : 2400 aufs Herz
6.23	9	
6.30	9	regelmäßig

Versuch 2. Ran. temp. 40 gr. 10 h. 15 a. m. 0,4 ccm 10% Chloralhydratlösung (=0,04 gr)

Zeit	Frequenz pro Min.	Bemerkungen
10.45	—	gefenstert
10.50	10	regelmäßig
11	8	„
11.10	6	„
11.22	6	„
11.23	—	Hexeton 1 : 20000 1 Min.
11.25	4	regelmäßig
11.29	5	„
11.32	6	„
11.40	7	„

Versuch 3. Ran. temp 37 gr. 9 h 25 a. m. 0,35 ccm 10% Chloralhydratlösung (= 0,035 gr)

Zeit	Frequenz pro Min.	Bemerkungen
10	—	gefenstert
10.02	5	regelmäßig
10.20	5	"
10.30	5	"
10.31	—	Hexeton 1 : 1000 1 Min.
10.32	5	regelmäßig
10.35	5	"
10.39	8	"
10.50	8	"

Versuch 4. Ran. temp. 37 gr. 0,4 ccm 10% Chloralhydratlösung (= 0,04 gr). 9 h 25 a. m. injiziert

Zeit	Frequenz pro Min.	Bemerkungen
10.05		gefenstert
10.06	2	regelmäßig
10.10	—	Herzstillstand
10.20	—	auf mech. Reiz erregbar
10.21	—	Hexeton 1 : 2400
10.23	—	Stillsland
10.25	—	"
10.30	—	"
10.31	—	auf mech. Reiz Kontraction

Aus der Betrachtung der Versuchsprotokolle ergibt sich, daß durch Hexeton am chloralvergifteten Herzen in situ keine Frequenzsteigerung zu erreichen ist. Zwar trat in einem Falle (Versuch 3) eine Frequenzzunahme von fünf auf acht Schläge pro Minute ein, indessen erst acht Minuten nach der Aufträufelung des Hexetons, sodaß die Deutung dieses Versuches immerhin zweifelhaft bleibt.

Auch gelang es in keinem Falle, ein unter stärkerer Chloralwirkung eben zum Stillstand gekommenes Herz durch Hexetonaufträufelung wieder zum Schlagen zu bringen; selbst wenn Konzentrationen bis 1:1000 angewendet wurden.

Entsprechende Versuche mit Kampfer in verschiedenen Konzentrationen hatten ebenfalls denselben negativen Erfolg.

Versuch 5. Ran. temp. 39 gr. 0,3 ccm 10% Chloralhydratlösung (= 0,03 gr) 4 h 15 p. m. injiziert

Zeit	Frequenz pro Min.	Bemerkungen
4.50	—	gefenstert
4.52	10	regelmäßig
4.55	8	„
5	7	„
5.15	7	„
5.28	7	„
5.30	—	gesättigte Kampferlös.
5.32	7	regelmäßig
5.40	7	„

Versuche am isolierten, mit Chloralhydrat vergifteten Herzen.

Amakawa gelang es, die Herztätigkeit am mit Chloralhydrat vergifteten Froschherzen günstig zu beeinflussen. Aus seinen Versuchsprotokollen geht hervor, daß unter der Einwirkung des Hexetons in der Konzentration 1:20000 von außen auf das von innen mit einer Chloralhydratlösung 1:3000 gefüllte isolierte Froschherz, sowohl die Schlagfrequenz als auch die Hubhöhe zunahmen

Trotzdem ich bei meinen vorangegangenen Versuchen am chloralisierten Herzen in situ keinerlei positive Wirkung des Hexetons erzielen konnte, mochte ich die Versuche von Amakawa unter denselben Bedingungen wie dort angegeben wiederholen, um ein brauchbares Resultat für die Wirkung des Hexetons am isolierten Froschherzen zu gewinnen.

Zu meinen Versuchen verwandte ich nur Landfrösche (Rana temporaria). Das an der Straubschen Kanüle hängende Froschherz übertrug seine Kontraktionen vermittels eines Schreibhebels auf die Trommel des Kymographions unter denselben Bedingungen wie bei meinen früheren Versuchen angegeben.

Die Kanüle (1 ccm) wurde mit einer frischen Chloralhydratlösung (1:3000) aufgefüllt und der Zeitpunkt abgewartet, bis die Abnahme der Schlagfrequenz deutlich zum Ausdruck kam. Mit der von Amakava angegebenen Konzentration von Chloralhydrat 1:3000 gelang es mir indessen in keinem Falle, die gewünschte Frequenzverminderung von ca. 30 auf 5 bis 10 Schläge pro Minute zu erzielen. Ich mußte deshalb zu höheren Konzentrationen übergehen und erreichte mit einer Chloralhydrat-Ringerlösung 1:1000 annähernd die Werte, die Amakawa mit 1:3000 angibt. Herzstillstände traten bei der Konzentration 1:1000 ungefähr in einer Stunde ein. Da Amakawa über die Art der Ausführung der Bespülung des Herzens von außen mit Hexetonlösung in seiner Arbeit keine näheren Angaben macht, nahm ich an, daß er das Herz an der Straub'schen Kanüle mittels einer Pipette je eine Minute lang mit der Hexetonlösung bespült hat und führte meine Versuche in dieser Weise aus: Konnte man sehen, daß der gewünschte Zustand der Chloralvergiftung eingetreten war, so bespülte bezw. berieselte ich mit einer Pipette das Herz von außen eine Minute lang mit Hexeton Ringerlösung in der Konzentration 1:20000.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich dahin zusammenfasssen, daß es in keinem Falle gelang, die Schlag frequenz des chloralisierten Herzen in dem von Amakawa angegebenen Sinne zu steigern. Es wurde weder die Schlagfrequenz erhöht, noch ein bereits stillstehendes Herz wieder zur Tätigkeit angeregt. Ich ließ nun Versuche mit stärkeren Hexeton-Ringerlösungen in Konzentrationen bis 1:1000 folgen, wobei ich außerdem zwei Minuten und länger das Hexeton von außen einwirken ließ. Auch in diesen Fällen und bei Anwendung noch geringerer Konzentrationen bis 1:50000 war keinerlei Erfolg zu sehen. Die Vergleichsversuche mit gesättigter Kampfer-Ringerlösung und niedrigere Konzentrationen von Kampfer in Ringer zeigten ebenfalls keine erregende Wirkung.

Da es nicht ausgeschlossen schien, daß die von den Amakawa'schen Angaben vollkommen abweichenden Befunde auf die Art der Einwirkung des Hexetons von außen zurück zu führen seien, wurde eine andere Versuchsanordnung gewählt, bei der es möglich war, das Herz ausgiebiger mit Hexetonlösung von außen zu beeinflussen.

Eine U förmig gebogene Glaskanüle, deren kürzerer Schenkel mit einem Ansatz zum Einführen in den Sinus des Froschherzens diente, ist mit dem längeren Schenkel durch eingeschliffenen Verschluß mit einem doppelläufigen Glasrohr verbunden, welches den ständigen Zu- und Abfluß der Giftlösung gestattet; wobei die Druckverhältnisse derart gestaltet sind, daß keine Beeinflussung der Herztätigkeit von dieser Seite zu befürchten war. Die Uebertragung der Herzbewegungen geschieht von der nach oben gerichteten Herzspitze mittels einer mit einem zweiarmigen Schreibhebel in Verbindung stehenden Klammer mit vierfacher Vergrößerung auf die langsam rotierende Trommel des Kymographions. Die Trägheitsverhältnisse sind dieselben, wie in den vorigen Versuchen. Die U-förmig gebogene Röhre (Kanüle) taucht in ein etwa 50 ccm Zylinderglasgefäß ein, das durch einen Gummischlauch mit einem zweiten Gefäß in Verbindung steht und durch dieses gefüllt und geleert werden kann, ohne daß die Lage des ersteren geändert wird. — Zur Vergiftung des Herzens mit Chloralhydrat kam eine Lösung in Ringer 1 : 1000 zur Anwendung, derart, daß das Herz dauernd von dieser Lösung durchflossen wurde. Sobald das richtige Stadium der Chloralvergiftung erreicht war, was meistens in ca. $^3/_4$ Stunden eintrat, wurde die in dem Zylindergefäß das Herz von außen umgebende Ringerlösung durch Hexeton-Ringerlösung 1 : 20000 ersetzt. Nach einer Einwirkungsdauer von einigen Minuten wurde die Hexetonlösung wieder entfernt und von neuem Ringerlösung zugegeben.

Versuchsergebnisse: Eine Veränderung der Frequenz und Hubhöhe konnte auch bei dieser Versuchsanordnung

durch die Einwirkung des Hexetons von außen nicht erzielt werden. Auch nach Ersatz der Hexetonlösung durch Ringer zeigte sich keine Veränderung in der Frequenz. Das Herz schlug regelmäßig und mit gleicher Amplitude weiter. Erhöhung der Hexeton-Konzentrationen auf 1 : 10000, 1 : 5000 bis 1 : 2000 hatten ebenfalls nicht den geringsten Erfolg, selbst wenn die Einwirkungsdauer des Giftes noch länger dauerte. In keinem Falle gelang es mir, die im Verlauf der Chloralwirkung eingetretenen Herzstillstände durch Hexetoneinwirkung wieder aufzuheben; trotzdem die Chloralvergiftung noch nicht irreversibel geworden war, was sich am Wiederauftreten der Herztätigkeit nach Entfernung der Chloralhydratlösung und gründlichem Durchspülen mit Ringerlösung zeigte.

Dieselben negativen Resultate konnte ich bei Kampfer-Ringerlösungen unter denselben Bedingungen konstatieren; weder die gesättigte Kampfer-Ringerlösung, noch geringere Konzentrationen bis zur 10fachen Verdünnung derselben hatten einen sichtbaren Einfluß auf das mit Chloralhydrat vergiftete Froschherz.

Zusammenfassend wäre nach den angeführten Versuchen zu sagen, daß das Hexeton auf das chloralvergiftete Froschherz keinen erregenden Einfluß ausübt, es vermag weder Frequenz und Hubhöhe an solchen Herzen zu steigern noch Herzlähmung aufzuheben.

Versuche am mit Muskarin vergifteten isolierten Froschherzen.

Da sich an Froschherzen, die durch ein indifferentes Narkoticum (Chloralhydrat) geschädigt waren, keine erregende Wirkung durch den Einfluß des Hexetons feststellen ließ, versuchte ich, eine weitere Möglichkeit, nachzuweisen, ob das Hexeton auf das isolierte Froschherz, das durch Muskarin in den Hemmungsstillstand gebracht, eine Wirkung ausübt.

Da es bekannt ist, daß Kampferzugabe an Herzen,

die durch Muskarin in den Hemmungsstillstand versetzt worden waren, die Erregbarkeit des reizgebenden Apparates dermaßen gesteigert wird, daß die Vagushemmung durchbrochen wird und das Herz von neuem zu schlagen beginnt, lag es nahe, daß Hexeton eine ähnliche Wirkung entfalten würde.

Die Versuchsanordnung war folgende: Nach Eröffnung der Brusthöhle einer Rana temporaria wurden beide Aorten des Herzens mit einem Faden unterbunden und peripher durchtrennt; sodann wurde durch vorsichtiges Anheben des Herzens mittels des Unterbindungsfadens Vorhof und Sinus freigelegt und möglichst weit peripher vom Sinus das Herz aus der Brusthöhle herausgeschnitten, ohne daß vorher eine weitere Ligatur gelegt worden wäre. Das so isolierte Herz wurde an dem Aortenunterbindungsfaden suspendiert und in eine mit fünf Kubikzentimenter Ringerlösung gefüllten Kurvette gebracht, nachdem durch die Herzspitze ein feines durch eine Glasperle beschwertes Häkchen gesteckt worden war. Nach Zusatz von zwei Tropfen Muskarinlösung wartete ich, bis der Hemmungsstillstand eingetreten war, was meistens 10—20 Minuten in Anspruch nahm. Fünf Minuten nach Beginn des Herzstillstandes wurde 1‰ Hexeton-Ringerlösung mit graduierter Pipette in den entsprechenden Mengen zugegeben und durch Mischen der Flüssigkeit eine gleichmäßige Konzentration erreicht.

Da Versuche mit Kampfer ergeben hatten, daß eine steigende Kampferzugabe in der Konzentration von 1:30000 (= $^1/_{24}$ gesättigte K.-R.-Lösung) bereits in der Lage war, innerhalb einer Minute den Herzstillstand aufzuheben, begann ich meine Versuche mit Rücksicht auf die auch sonst doppelt so starke Wirkung des Hexetons mit einer Konzentration von 1:60000, die ungefähr der $^1/_{24}$ gesättigten Kampfer-Ringerlösung hätte in der Wirkung entsprechen müssen.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabellen 1 und 2 zur Darstellung gebracht.

Versuch 1. Rana temp. 27 gr isoliertes Herz in 5 ccm Ringerlösung.

Kampfer-Ringerlösung Konzentr. 1 : 1200

Zeit	Frequenz	Zugabe von	Konzentr.	Bemerkungen
11.10	35			
11.12	35	2 Tropfen Muskarinlös.		
11.25	—			Herzstillstand
11.30	—	0,1 ccm Kampfer	1 : 60000	„
11.32	—	(gesättigt)		„
11.33		0,1 „ „ „	1 : 30000	
11.34	26	—		kräft. Schlagen
11.36	32	—		„
11.40	32	—		„

Versuch 2. Rana temp. 30 gr. isoliertes Herz in 5 ccm Ringerlösung. Hexetonlösung 1 : 1000.

Zeit	Frequenz	Zugabe von	Konzentr.	Bemerkungen
4.25	38			
4.28		2 Tropfen Muskarinlös.		
4.35	—			Herzstillstand
4.40	—			„
4.41		0,08 ccm Hexeton		„
4.42	—	—	1 : 60000	„
4.44	—	—		„
4.45		0,12 ccm „		„
4.46	—		1 : 25000	„
4.50	—	0,1 ccm „		„
4.51	—		1 : 17000	„
4.55	—	0,1 ccm „		„
4.56	—	—	1 : 12500	„
4.59	—	—		„
5.01		0,1 ccm „		„
5.03	—		1 : 10000	„
5.07	—	—		„

Selbst nach mehreren Minuten war keinerlei Wirkung zu sehen. Verstärkung der Konzentration durch neue Zugabe von Hexetonlösung von 1 : 60000 auf 1 : 30000 später auf 1 : 10000 ließen ebenfalls eine erregende Wirkung ver-

missen. Wurde nun nach der Einwirkung von Hexeton 1:10000, Kampferlösung zugegeben, so daß dieser in einer Konzentration 1:30000 (= 1/24 gesättigte Lösung) vorhanden war, so kam es nicht zur vollständigen Aufhebung des Herzstillstandes, wie bei den Versuchen mit Kampfer allein; immerhin konnte eine deutliche, wenn auch schwache Tätigkeit des Vorhofes festgestellt werden. Fügte ich jedoch noch drei Tropfen einer 1‰ Adrenalinlösung hinzu, so kam es zu einer vollständigen Wiederherstellung der normalen Herztätigkeit.

Zusammenfassung: Am Muskarin-vergifteten isolierten Froschherzen, ließ sich eine Aufhebung des Hemmungsstillstandes durch Einwirkuug von Hexeton in Konzentrationen von 1:60000 bis 1:10000 nicht erreichen, während das durch Kampfer möglich war.

Versuche über den Einfluß des Hexetons auf die Erregbarkeit des Herzens.

Nach den Versuchen von Schirmer bewirkt der Kampfer am isolierten Froschherzen eine Verlängerung der Refraktärzeit infolge Hemmung der chemischen Vorgänge im Muskel.

Zu untersuchen war nun, ob das Hexeton in diesem Sinne eine ähnliche Wirkung entfaltet oder sonst in irgend einer Weise einen Einfluß auf die Erregbarkeitsverhältnisse des Herzens ausübt.

Die vorübergehende Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit, die bei jedem Herzmuskel in der Phase der Zusammenziehung (Systole) eintritt, wird nach Marey, ihrem Entdecker, die refraktäre Phase des Herzens genannt. Unmittelbar nach der Zusammenziehung des Herzmuskels ist er vollständig unerregbar, weil eben das Herz nach dem Alles- oder Nichtsgesetz tätig ist und bei seiner Kontraktion die ganze verfügbare Energie verbraucht; dann wächst entsprechend der Menge des neugebildeten Erregungs- und Arbeitsstoffes die Erregbarkeit wieder an. Durch die

plötzliche Zersetzung des Arbeitsstoffes, der nach den Untersuchungen von Embden mit Hexosediphosphorsäure identisch ist und Lactacidogen genannt wird, weil bei seiner Zersetzung neben Phosphorsäure, Milchsäure entsteht. Hierdurch erleiden die oxydativen Erholungsprozesse, welche wahrscheinlich in einer Verbrennung der Milchsäure bestehen, eine Hemmung.

Von den überaus vielen experimentellen Untersuchungen mit Kampfer am Kaltblüterherzen liegen bisher nur sehr wenige übereinstimmende Resultate über die Wirkung desselben auf die refraktäre Phase vor. Als Grundlage zu meinen Versuchen dienten mir deshalb die Versuche von Schirmer „Ueber den Einfluß des Coffeins und Kampfers auf die Refraktärzeit des Froschherzens. Inauguraldissertation Marburg 1923".

Die mitzuteilenden Versuche beziehen sich auf das Temporariaherz und folgen der Versuchsanordnung, wie sie Schirmer in seiner Arbeit zur Ausführung brachte.

Das an der Straub'schen Kanüle hängende Froschherz übertrug seine Kontraktionen durch einen einarmigen Schreibhebel auf das Kymographion, wie in den vorigen Versuchen angegeben. Zur Ermöglichung der elektrischen Reizung kam folgende Anordnung hinzu: Das Herz wurde durch einen Induktionsstrom vermittels zweier Elektroden gereizt und zwar tauchte die eine in Form eines Platindrahtes in den Kanüleninhalt, während die andere durch eine Klemme an der Herzspitze dargestellt wurde. Der Strom wurde von einem Akkumulator von 4 Volt geliefert. Der Rollenabstand des Induktionsapparates war für jeden Versuch konstant, meist 6 ccm. Das Reizmoment wurde durch die Stromöffnungsmarke eines im primären Strome eingeschalteten Signals aufgezeichnet: Der Kanüleninhalt wurde mit Ringerlösung beschickt und nach längerer Beobachtung des unvergifteten Herzens durch Hexetonlösung in Konzentration 1 : 10000 ersetzt. Bei den Untersuchungen über das Verhalten der refraktären Phase im Laufe der

Vergiftung mußte zuerst beim unvergifteten Herzen die zeitliche Ausdehnung der refraktären Phase (Stadium der vollkommenen Unerregbarkeit) gegen einen während des Versuches gleich starken Reiz ermittelt werden. Es zeigte sich dann, daß der Reiz je nach dem Abstand des Reizmomentes vom Zeitpunkte des Systolenbeginnes entweder eine Extrazuckung auslöste oder nicht. Die Zeit vom Anfang der Systole bis zu dem Moment, in dem der Reiz wieder wirksam wurde, war dann die zeitliche Ausdehnung der absolut refraktären Phase für die betreffende Reizgröße.

Die Aufgabe war: Für die refraktäre Phase des Herzens in Ringerlösung einen Mittelwert zu finden, der bei meinen Versuchen mit Hexeton als Vergleich dienen konnte.

Die Ergebnisse über die Bestimmung der Dauer der refraktären Phase sind in dem Vorversuch der Tabelle 1 eingetragen.

Tabelle 1. Versuch 1. 23. VII. 1925.
Rana temp. 36. Herz an Straub'scher Kanüle. Rollenabstand 6 ccm, frische Ringerlösung. Beobacht. Dauer 6 Min.

[illegible] in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe		Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe	Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe
1,7	—	13,5		2,4	+		2,2	+	
2,1	+			2,1	—	10	2,2	+	
1,8	+						2,0	—	
1,8	+			2,2	+	10,5	2,1	—	
2,0	+			2,2	+		2,0	—	
1,9	+		R	2,5	+		1,8	—	
1,4	—			1,7	—		2,3	+	
1,8	—			1,7	—		2,4	+	11,5
1,9	—			2,0	+	12	1,7	—	
2,0	—			2,1	+		1,8	—	
2,1	+	11,5		2,2	+		2,2	—	
2,0	—			2,1	+		2,1	—	
2,1	+			2,0	—		2,3	+	11,5
2,3	+			2,1	+				
2,0	—			2,7	+				
2,5	+			1,9	—	12			

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, nimmt die Verlängerung der refraktären Phase bei gleichbleibender Ringerlösung immer mehr zu. Während am Anfang des Versuches ein Reiz nach 1,8 Sekunden (vom Beginn der Systole an gerechnet) auszulösen ist, verlängert sich immer mehr die Phase der absoluten Unerregbarkeit und eine Extaxystole tritt erst nach 2,2 Sekunden wieder auf. Nach Wechsel der Ringerlösung wurde die Refraktärzeit wieder kürzer; Extrazuckungen traten nach 2,0 Sekunden wieder auf und bei längerer Beobachtung mit derselben Ringerlösung nahm die Verlängerung der Phase wieder zu, sodaß erst nach 2,3 Sekunden Extrazuckungen wieder ausgelöst werden konnten. Verfolgen wir dabei noch die Hubhöhe, von Anfang bis zum Ende des Versuches, so sinkt sie am Anfang von 13,5 mm auf 10 mm herab; bei Zugabe von frischer Ringerlösung steigt sie langsam auf 12 mm an, um gegen das Ende auf 11,5 mm zu sinken. Die Frequenz sank vom Anfang des Versuches bis zum Ende von 27 auf 4 Schläge pro Minute.

Die Beobachtung der schwankenden refraktären Phase, die jedesmal durch frische Ringerlösung verkürzt wurde und dann langsam wieder zunahm, brachte mich auf den Gedanken, daß vielleicht der in der frischen Ringerlösung reichlich vorhandene Sauerstoff einen Einfluß auf die refraktäre Phase des Herzens ausüben könne und zwar in dem Sinne, daß mit dem zunehmenden Verbrauch des Sauerstoffes die refraktäre Phase sich verlängere, daß mithin die Verlängerung der refraktären Phase auf einen Sauerstoffmangel zurückzuführen sei. Um dies festzustellen, wurde der im vorigen Abschnitt beschriebene Versuch wiederholt; wobei aber mittels eines kapillaren Glasröhrchens dauernd Luftperlen dnrch den Kanüleninhalt hindurchgelassen wurden, sodaß eine genügende und dauernde Versorgung des Herzens mit Sauerstoff gewährleistet schien. Dabei war dafür gesorgt, daß keine Luftbläschen während der Diastole vom Herzen aspiriert

werden konnten, indem die Mündung der Glaskapillare genügend hoch über dem Ansatz der Kanüle für das Herz angebracht war. Ferner wurde der durchfließende Luftstrom so fein gestaltet, daß eine Veränderung der Druckverhältnisse in der Kanüle ausgeschlossen war.

Die Versuchsergebnisse in Tabelle 2 geben uns Aufschluß über die Dauer der refraktären Phase des Froschherzens bei gleichbleibender Ringerlösung mit Luftdurchströmung resp. genügender Sauerstoffversorgung.

Tabelle 2. Versuch 2. 14. VIII. 1925.

Rana temp. 33 gr Herz an Straub'scher Kanüle. Rollenabstand 6 cm. Ringerlösung mit Luft. Beobachtungsdauer 6 Minuten.

Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe		Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe		Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe
0,7	—	12,5		0,9	+	12,5		0,9	+	12,5
0,9	+		R	1,0	+			1,2	+	
1,0	+			1,0	+			0,9	+	
1,0	+			0,9	+			1,0	+	
1,4	+			0,9	+			0,9	+	
0,9	+			1,2	+			0,9	+	
1,0	+			1,0	+			0,8	+	
1,5	+			1,0	+			0,9	+	
1,2	+			0,9	+			1,2	+	
1,1	+			0,8	—			1,1	+	
1,1	+			1,1	+			1,2	+	
0,7	—			0,8	—			1,1	+	
1,2	+			0,9	+			1,0	+	
1,0	+			0,9	+			1,1	+	
1,3	+			0,9	+			0,8	+	
1,3	+			0,8	+			1,2	+	
1,2	+			0,9	+			1,0	+	
0,9	+	12,5		1,1	+	12,5		0,7	—	12,5
0,9	+			0,9	+			1,2	+	

Während bei dem vorigen Versuche eine dauernd schwankende refraktäre Phase festzustellen war, zeigt sich nun mit einem Male ein sichtbar deutliches, konstantes Verhalten derselben. Am Anfang, in der Mitte und am

Ende des Versuches kann immer eine Extrazuckung nach 0,9 Sek. zur Auslösung gebracht werden, ja sogar häufig schon nach 0,8 Sek. ist es möglich einen positiven Erfolg zu erzielen. Die refraktäre Phase hat sich infolge der dauernden Sauerstoffzufuhr nicht geändert. Die Hubhöhe blieb während des ganzen Versuches auf derselben Höhe von 12,5 mm. Die Frequenz ist die gleiche geblieben.

Aus der Beobachtung dieser Tatsache ergibt sich, daß der Sauerstoff für die Dauer der refraktären Phase des Froschherzens von ausschlaggebender Bedeutung ist. Da während der Wiederaufbauvorgänge im Herzmuskel sich Oxydationen abspielen, ist es leicht verständlich, daß bei, an der Straub'schen Kanüle schlagenden und mit Ringerlösung gespeisten Herzen der Sauerstoff der Lösung verbraucht wird und parallel dem zunehmenden Sauerstoffmangel eine Verzögerung der Oxydationsprozesse eintreten muß; daher wird die refraktäre Phase auch sofort wieder verkürzt, wenn frische, d. h. sauerstoffhaltige Ringerlösung zugegeben wird; immerhin wäre auch die Möglichkeit gegeben, daß durch die Luftzufuhr die Oxydationsprodukte entfernt würden.

Nachdem nun die refraktäre Phase an dem mit Sauerstoff versorgten Herzen geprüft war, ging ich zu den Versuchen mit Hexeton über. Zu diesen Versuchen verwandte ich eine Hexetonlösung von 1 : 10000. Diese Lösung wurde erst dann zugegeben, wenn vorher in jedem Versuche die refraktäre Phase bei Ringerlösung ermittelt worden war, was aber dadurch erleichtert worden war, daß die Werte für die refraktäre Phase von Anfang an konstant blieben.

Von den zahlreichen Versuchen dieser Art, die mit Hexeton ausgeführt wurden und deren Ergebnisse gut übereinstimmten, ist ein Versuch in folgender Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. Versuch 3. 14. VIII. 1925.
Rana temp. 33. Herz an Straub'scher Kanüle. Rollenabstand 6 cm. Hexetonlösung 1 : 10000 mit Luft.
Fortsetzung zu Versuch 2.

Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe	Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe	Reizabstand v. Systolenbeginn in Sek.	Erfolg	Systolenhöhe
1,0	+	10,5	0,9	+		0,7	—	
0,9	—		1,1	+		0,9	—	
1,2	+		0,7	—		1,0	+	
1,3	+		0,8	—		1,0	+	12
0,9	+		0,9	+	11,5	0,7	—	
0,8	—		0,8	—		0,9	—	
1,1	+		0,9	+		0,9	—	
0,9	—		1,2	+		1,0	+	
0,7	—		1,4	+		1,0	+	
0,9	—		1,0	+		0,9	—	
1,1	+		1,0	+		0,9	—	
1,2	+	12	0,9	+		1,0	+	12
1,0	—		0,8	—		1,3	+	
1,1	+		0,8	—				
1,4	+		0,9	+				

Es zeigt sich also, daß das Hexeton keinen Einfluß auf die refraktäre Phase des Froschherzens ausübt, jedenfalls war in keinem Versuche eine deutliche Verlängerung bezw. Verkürzung festzustellen. In dem in Tabelle 3 dargestellten Versuche, der die Fortsetzung des in Tabelle 2 angeführten Versuches mit dem gleichen Herzen bildet, beträgt die R.-Phase in Ringerlösung 0,9 Sek.; nach Zugabe von Hexeton konnte am Anfang und am Ende des Versuches in derselben Zeit von 0,9 Sek. als unterste Grenze die Extrazuckung ausgelöst werden. Schwächere Konzentrationen von Hexeton, 1 : 20000 hatten ebenso wie stärkere Konzentrationen (1 : 5000) keine Wirkung auf die Dauer der refraktären Phase.

Es läge also hier ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung des Hexetons und des Kampfers am Frosch-

herzen vor, da ja Kampfer, wie Schirmer in seinen Untersuchungen fand, eine deutliche Verlängerung der refraktären Phase hervorruft. Da aber die Versuche Schirmers mit Kampfer am Froschherzen ohne Durchlüftung angestellt worden sind und da wie oben gezeigt auch in Ringerlösung ohne Durchlüftung eine deutliche Verlängerung der refraktären Phase eintritt, lag der Gedanke nahe, daß es sich bei der von Schirmer beobachteten verlängerten Refraktärzeit des Herzens vielleicht nicht um eine spezifische Wirkung des Kampfers, sondern ebenfalls um eine Auswirkung des Sauerstoffmangels handelt. Ich prüfte daher eine Reihe der Schirmerschen Versuche mit Kampfer unter denselben Versuchsbedingungen nach, jedoch mit reichlicher Durchlüftung der Kampferlösung.

Diese Versuche zeigten einwandfrei, daß auch der Kampfer am Froschherzen keine Einwirkung auf die refraktäre Phase des Froschherzens hat, und daß somit die von Schirmer gefundene Verlängerung der refraktären Phase als eine Auswirkung des Sauerstoffmangels anzusehen ist und dem Kampfer die von Schirmer zugeschriebene Wirkung auf die Dauer der refr. Phase, wie sie Straub für die Digitalis nachgewiesen hat, nicht zukommt.

Zusammenfassung.

Wie beim Kampfer, so ist auch beim Hexeton der Versuch am Froschherzen wenig oder nicht geeignet, mit ihm die am kranken Menschenherzen zweifellos entstehende erregende Wirkung experimentell darzutun. Das Experiment mit Hexeton am Froschherzen hat noch weniger Anhaltspunkte für die geforderte erregende Wirkung ergeben, als das beim Kampfer der Fall war. Ueberall sehen wir bei zureichenden Konzentrationen nur eine schädigende Wirkung auf die Froschherztätigkeit und in diesem Sinne sind Kampfer und Hexeton gleichwertig, nur ist das Hexeton in viel geringerer Konzentration schon wirksamer als der Kampfer. Die von Amakawa erhobenen Befunde konnten in keinem Falle mit Hexeton am Froschherzen bestätigt werden.

Zum Schlusse möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Gürber für die Anregung zu den vorliegenden Versuchen, sowie ihm und Herrn Dr. med. Geßner für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

R. Gottlieb: b. E. Knoevenagel Annalen d. Chemie 1894. Band 281, Seite 46.

Gottlieb u. Schulemann: Deutsche med. Wochenschrift 1923, S. 1533.

Krehl und Franz: Ebenda 1923, Seite 1535.

Leschke: Klinische Wochenschrift, 3. Jahg. Nr. 6.

Schmidt: Lehrbuch der Pharmazeut. Chem. II. Bd. Jahg. 1923, S. 1480.

Schmiedeberg: Grundriß der Pharmakologie Leipzig F. L. W. Vogel 4. Aufl. 1903, Seite 220.

Maki: Ueber den Einfluß des Kampfers, Koffeins und Alkohols auf das Herz. Inaugural.-Dissertation Straßburg 1884.

Böhme: Archiv für Experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 52. Jahg. 1905 Seite 347.

Amakawa: Ebenda Bd. 101. Jahg. 1924 Seite 101.

Schirmer: Ueber den Einfluß des Koffeins und Kampfers auf die Refraktärzeit des Froschherzens. Inaugural-Dissertation Marburg 1923.

Lebenslauf.

Ich, *Walter Bosshardt*, evang. Konfession, wurde am 19. August 1890 zu Uster (Schweiz) als Sohn des Kaufmanns *Gustav Bosshardt* und seiner Ehefrau geb. Furrer geboren. Nach 9 Jahren Volksschule wandte ich mich zuerst dem technischen Berufe zu. Bestand Okt. 1911 nach 2 jähriger praktischer Tätigkeit und 4 jährigem Besuch einer Privatschule die Aufnahme-Prüfung an der technischen Hochschule in Zürich. April 1914 legte ich die eidgenössische Maturitäts-Prüfung für das Studium der Medizin ab. Oktober 1915 und April 1916 bestand ich die beiden Propaedeutica (Physikum). Nach 7 klinischen Semesten, von denen 5 in Berlin absolviert wurden, bestand ich in Zürich Juni 1920 die eidgenössische ärztliche Staats-Prüfung, unter gleichzeitiger Erlangung der Approbation. Im Juli 1923 beendigte ich in Marburg die deutsche ärztliche Staats-Prüfung. Vom August 1923 bis Juli 1925 war ich als Volontärassistent an den Kliniken des Charité-Krankenhauses in Berlin tätig. Vom 1 Juli 1925 bis 27. Nov. 25 war ich mit den vorliegenden Untersuchungen über Hexeton am Pharmakologischen Institut der Universität Marburg tätig.

Meine Lehrer waren:

In Zürich: *Anderes, Bleuler, Block, Busse, Clairmont, Cloetta, Eichhorst, Felz, Felix, Haab, Lippmann, Mayer, Meyer-Ruegg, Naegeli, Rüge, Schlatter, Sidler, Silberschmidt, Wydu und Zanggen.*

In Berlin: *Backner, Bier, Bockenheimer, Bonhoefer, Brugsch, Bumm, Flügge, Franz, Helbron, Heffter, Hildebrand, His, Kohler, Kraus Lesser, Lubarsch, Orth, Plesch und Stickel.*